

第89回厚生科学審議会 再生医療等評価部会

日時 令和5年11月10日(金)
16:00～

場所 オランダヒルズ森タワー24階

開催形式 Web及び対面による会議

第89回厚生科学審議会再生医療等評価部会

医政局 研究開発政策課

○ 日時

令和5年11月10日(金) 16:00～

○ 場所

三菱UFJリサーチ&コンサルティング株式会社24階大会議室(Web開催)

【委員】

福井部会長 山口部会長代理 新井委員、荒戸委員 伊藤委員 内田委員 梅澤委員
岡野委員 小野寺委員 掛江委員 川上委員 紀ノ岡委員 後藤委員 世古委員
大門委員 高田委員 高橋委員 田島委員 鶴若委員 戸口田委員 長村委員 花井委員
松山委員 渡辺委員

【事務局】

医政局研究開発政策課 中田課長
医政局研究開発政策課 佐野室長
医政局研究開発政策課 右近専門官
医政局研究開発政策課 細谷専門官
医政局研究開発政策課 森田主査

【議題】

1. エクソソーム等に対する日本再生医療学会からの提言(公開)
2. 第一種再生医療等提供計画の再生医療等提供基準への適合性確認について(非公開)
 - ① 地方独立行政法人神戸市民病院機構神戸市立神戸アイセンター病院(研究・新規)
「網膜色素上皮(RPE)不全症に対する同種iPS細胞由来RPE細胞凝集紐移植に関する先進医療」
 - ② 慶應義塾大学病院(研究・変更)
「亜急性期脊髄損傷に対するiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療」

○医政局研究開発政策課細谷専門官 それでは、定刻になりましたので、ただいまから、「第 89 回厚生科学審議会再生医療等評価部会」を開催いたします。今回も引き続き、一部 Web 開催とさせていただきます。傍聴の皆様におかれましては、会議の録音・録画は御遠慮いただきますようお願いいたします。委員の皆様には、御多忙の折、お集まりいただき御礼を申し上げます。

本日は、部会の定数 24 名に対しまして、現時点で 23 名の委員の方に御出席いただいておりますので、厚生科学審議会令第 7 条に定められております定足数に達していることを御報告申し上げます。

続きまして、本会議における委員の先生方の出入りについて御報告申し上げます。鶴若委員が 17 時 10 分頃御入室、岡野委員、川上委員及び新井委員が 17 時頃、紀ノ岡委員が 17 時 30 分頃退室される旨、言付かっております。また、研究開発政策課長は公務により遅れての参加となります。あらかじめ御了承いただけますと幸いです。

それでは、本日の会議資料の確認をお願いします。会議資料は Web 参加の先生方におかれましては事前に電子ファイルとして御案内しておりますので、そちらを御用意ください。配布資料は、資料 0-1「議事次第」、資料 0-2「委員名簿」、資料 1「エクソソーム等に対する日本再生医療学会からの提言」、資料 2-1-1～2-1-44 は「新規申請(神戸アイセンター病院)」、資料 2-2-1～2-2-16 は「変更申請(慶應義塾大学病院)」、参考資料 1「第一種再生医療等提供計画の再生医療等提供基準への適合性の流れ」、参考資料 2「Web 会議の際の留意事項」、以上です。不足がございましたらお知らせください。よろしいでしょうか。

それでは、会議の開催前に Web 会議の実施に関して注意事項をお伝えいたします。Web 会議の際においては、円滑な議事進行のために、Zoom システムを利用した挙手機能により御発言の意志を表明いただくようお願い申し上げます。挙手機能の利用方法につきましては、会議資料の参考資料「Web 会議の際の留意事項」の(御発言の際の挙手機能について)を参考にさせていただきますようよろしくようお願い申し上げます。

それでは、以降の議事運営につきましては、部会長の福井先生をお願いいたします。

○福井部会長 委員の先生方におかれましては、御多忙のところ御参加いただきありがとうございます。本日は、報告事項が 1 点と適合性確認が 2 点ございますので、どうぞよろしくお願いいたします。それでは、議題 1 の「エクソソーム等に対する日本再生医療学会からの提言」です。日本再生医療学会の岡野先生より、御説明をお願いいたします。

○岡野委員 よろしくをお願いいたします。では共有させていただきます。よろしいでしょうか。では、エクソソーム等に対する日本再生医療学会からの提言ということでお話をさせていただきます。日本再生医療学会理事長の岡野でございます。エクソソーム等につきましては、安確法において、エクソソームは、細胞の断片であり、細胞そのものではないということもあり、2 年前の当時は安確法の対象外であるという判断をこの委員会として行ったわけです。その後、エクソソーム自身の研究がかなり進展したということ、それから

エクソソーム等、これは“Extracellular Vesicles”と総称していますが、Extracellular Vesicles を使った医療、これはほとんど自由診療ですが、かなり行われるようになりました。それから、いわゆる承認を目指した治験、IND が米国でかなり活発に行われているという状況を考え、このエクソソームに関する認識を新たにする必要もあるかもしれないということで、皆様と情報共有したいと考えまして、今日は提言というほど大それたものではありませんが、少しお話させていただきたいと思います。

まずは細胞外小胞(Extracellular Vesicles, EVs)とは、ここに書いてありますように、細胞が分泌する物質で、組織の再生を促す成長因子や細胞間の情報伝達物質を含んだエクソソームなどからなるものということです。「など」と言いますのは、EVs というのは、その大きさですとか、どのように出来てくるかというので3種類あると言われていています。1つは、ここに書きましたエクソソームというもので、これは細胞が Endocytosis をして、エンドソームというものができて、それがまた細胞の外に出ていくというのがエクソソームであり、一方、細胞の外側がちぎれて出ていくというのが微小小胞体、Microvesicle と言われているものです。さらに、主に死んでいく細胞から膜がちぎれて、中身も出ていくというような、Apoptotic bodies、アポトーシス小体、この3種類が含まれているということが分かってきまして、脂質二重層に含まれるタンパク質の種類が大分違うと。それぞれに関して、精製法なども大分わかってきているということです。中身に関しましては、タンパク質の中でも比較的短い Peptide ですとか、microRNA とか、mRNA を含んでいるということです。

エクソソームはいずれも細胞間のコミュニケーションにおいて重要な役割を担っておりまして、様々な疾患への応用が期待されております。EVs は再生医療などで使われる細胞加工物と類似の効果を持つ成長因子などの治療効果を図るものですが、同時に、主に細胞から調製されるという点において細胞加工物と類似のリスクを有しており、交差汚染管理が不十分な場合など、敗血症などの重篤な事故を引き起こす可能性があると考えられております。安確法の制定時におきまして、EVs による治療自体がほぼ認知されておらず、これらをこの法律の規制の対象とするに至らなかったわけでありまして、しかしながら、先ほど申し上げましたように、現在では非常に注目されておりまして、しかも届出不要で開始可能な手軽な自由診療として宣伝され、広くクリニック、特にアンチエイジングなどにおいて導入されているという実態があります。

この技術が急速に進歩していることの例をお話いたしますと、PubMed にて“Extracellular Vesicles” “Therapy”で検索しますと、爆発的に論文が増加しておりまして、現時点で 2,500 を超える論文数が報告されております。それから、ClinicalTrials.gov に登録された EV 関係の現時点での臨床試験においては、93 トライアル、そのうち比較的レイトフェーズである Phase 2/3 が 4 件、Phase 3 が 1 件、これはいずれも EVs をヒトに投与するというタイプの臨床試験です。一方、我が国の EVs 治療はほとんどが自由診療であり、安確法の対象となっていないため、現在の実施数の把握は困難

であると言われております。日本における自由診療ですが、Web による検索ですが、2023年11月6日現在で188件あるということです。2022年に、市場価値で2億ドルと評価されております。市場予測では約30%のCAGRで成長して、2035年には45億ドルに達すると予想されている次第です。ヒトにEVsを投与した後期Phaseの臨床試験ですが、Phase2/3においては中等度のCOVID-19、I型糖尿病、網膜色素変性症、慢性中耳炎、そしてPhase3では急性呼吸窮迫症候群(ARDS)などに対して臨床試験が進んでおりまして、やがてこれがうまくいきますと、これらが実際の承認されたプロダクトとして市場に出るということです。

そして、技術的にも非常に発展しつつあり、単に細胞から単純に採るという天然型だけではなく、Designed Extracellular Vesiclesという、小胞に入れる中身を調節するような技術も開発されております。様々な修飾・薬や核酸の搭載を行う改変型も登場しておりまして、分野も再生だけではなく、がん、免疫、感染など、広範なターゲットが予想されております。

ちょっと個人的に面白いと思ったのは、外来性のmRNAを入れることができるということで、いわゆるリポド・ナノ・パーティクル(Lipid Nanoparticle)にmRNAを入れたのはファイザーとかモデルナのワクチンであります。その代わりにエクソソームの中に入れて、より多い量のいろいろなものを入れるということが可能になりつつあるという状況です。

このように、爆発的にこのような需要というか研究、そして応用が進みつつある中、このエクソソームに関して、どのように考えていくかということに関して、再生医療学会としまして、原著論文として「Regenerative Therapy」誌、これは我々のオフィシャルジャーナルであります。そこに寺井先生を中心にパブリッシュをしております。そしてPMDAにおきまして、エクソソームを含むEVsを利用しました治療製剤に関する報告書ということでまとめ、いろいろな機関がだんだんとこのエクソソーム、EVsに対する理解を深めてきつつあるということです。

一方、世界的にクリニックでの安易な投与が問題視されておりまして、ここに書きました論文では、*despite the lack of supporting data. This poses significant risks for the patients and could lead to credibility crisis in the field.* クリニック等で安易な使用は高リスクであり、この分野は信用性を失ってしまうだろうと述べています。さらに *tight regulations and monitoring by the respective national regulatory bodies.* このようなビジネス活動で患者が騙されたり、より重篤なリスクを負うことを防ぐために、各国の規制機関による厳格な規制と監視が必要であると。このコメントが出まして、「Stem Cell Research & Therapy」というジャーナルでこのような提言がされております。実際我々が調べましたところ、患者さんに投与している可能性がある市中医療機関の件数が、188件あるということが分かりました。

そこで、どのようにしたら健全にこのエクソソームを使った医療が育つだろうかという

ことで、やはり細胞と同じように同等性、もともとエクソソームを作る種となる細胞があるわけですし、その細胞を選定するということで、それを大量に増やすところをしっかりと。もとの種細胞も細胞ストックを精製する。そしてそこから出てきます EVs といったものをきちっと回収する。これは表面上の分子に対します抗体を使った FACS など、いろいろな手法がありますので、きちんこの EVs を回収し、そして編集、貯蔵し、そして投与すると。この過程においては当然、無菌的な過程で行うということが非常に重要であると。これをずさんにやりますと、中身に何が入っているか分からない EVs が投与されると。しかもそれがコンタミしていると非常に悲惨なことになります。EVs というのは中身によって治療効果が高いものもあれば、例えばアポトーシス小体のように細胞に傷害を加えるような EVs もありますので、その中身も非常に大事になってくるわけであり、どうやってその同等性を担保するかというところは、非常に今後大事になると考えられます。

そこで、最後のスライドで、本学会からの提言になります。EVs は細胞断片として整理されており、細胞そのものではないといった理由等から、現時点では安確法の対象とはなっていない。しかしながら、再生医療という名目で多くのクリニック等で自由診療として行われている現状や、感染症などのリスク等を鑑みまして、製造過程を含めて、将来的には何らかの規制下に置かれることが望ましい。ただ、EVs については生物学的にも不明な点がまだまだ多く、科学的な解明が急務である。科学的観点に基づき、グローバルスタンダードに則った EVs 治療の開発を進めるために、産学官の協力が必要である。EVs の定義、効能、品質管理に基づいた、安心、安全な EVs の治療応用のガイドライン作成は急務であり、その為には何らかの研究班あるいはワーキンググループ等を構築し、問題点の精査が必要ではないか。

このように提言しまして、我々の意見を申し上げさせていただきました。以上でございます。

○福井部会長 ありがとうございます。ただいまの御報告について、委員の先生方から御意見、御質問等がございましたらお願いいたします。松山先生、どうぞ。

○松山委員 岡野先生、ありがとうございます。再生医療学会の提言、患者様のためを思っていて感謝しています。調査についてお伺いさせていただきたいのですが、実際に EVs、エクソソームは、クリニックの中で作られているのか、あるいは企業が販売しているのか。企業が販売しているのであれば、むしろ流通規制という形で薬機法の範ちゅうになるのではないかと、現状はそういう枠組みになるのではないかとと思うのですが、調査の範囲内でどのような結果が出ていますか。

○岡野委員 鋭い点をありがとうございます。どうも両方ありそうです。EVs プロダクトが薬機法の範囲になるかどうかというのは、また別途議論したいわけですが、比較的信頼度の高い所が作っているのを使っている所もあれば、御自身の所で調製しているものと、いろいろです。ただし、しっかりと作っているものを投与する段になって、何らかのことでこのようなことというのは、起きている可能性もあるのではないかと。ただ、調査も非

常に多岐にわたっていますので、まだまだ分類しきれていないといったところです。

○松山委員 ありがとうございます。臨床投与の部分のガイドラインではないのですが、私は AMED の規制調和事業のプログラムオフィサーをさせていただいています。国衛研の石井明子先生、佐藤陽治先生も班員に入っておられるのですが、エクソソームに関しての品質評価の研究班というのが立ち上がっているのも、それも是非参考にさせていただければ、やはり品質は重要だと思いますので、よろしくお願いいたします。

○岡野委員 そうですね。ありがとうございます。

○福井部会長 それでは、花井先生、どうぞ。

○花井委員 質問と意見です。質問のほうからなのですが、専門的で非常に分からない所が多いのですが、エクソソームというのはいろいろな種類があるということで、種類によって当然、機能が異なると思うのです。実際問題として、クリニック等では、どの種類のものがどれだけ患者さんに投与されているのかという実態は分かるかという質問が1つです。

意見としては、そういうことが明確であれば、有効性というものもある程度、もちろんエビデンスはなくても推定で、こんなことに効きそうですよというような、ちょっと過剰宣伝的なところがあるのかと思いますが、やはり有効性について過剰に患者さんが理解するというのが一番良くないし、リスクについて説明されていないというのは良くないので、広告規制のほうで。例えば、これはどう考えても明らかに再生医療ではないですよ。それを再生医療として宣伝したりするのは、過剰宣伝ではないかと思うので、やはり宣伝の方法については、この枠ではないですが、行政として検討していただきたいという意見です。

もう1点は、今、先生方がおっしゃられたように、細胞を調製する限りは、今までのCPCの安全規制と全く同じなわけだから、細胞調製において、かなりこの法律において規制したり、薬機法はもちろん再生医療等製品としてGMPで規制しているわけですが、これだけそれが全くないということは、単純に患者さんの安全性というものがどこでも網が掛かっていないということなので、やはり何らかの形で細胞精製、若しくは今、岡野先生がちょっと言及されたように、正しく作られたものであっても現場での使い方によってはコンタミネーションが起こるというリスクをちゃんと配慮してくださいということは、再生医療でこれだけ、例えば第3種でもある程度網が掛かっている中で、同じようなことをやっているのにここだけ見過ごすというのは、規制の全体のバランスとしていかなものかと思うので、そこは検討いただきたいと思います。質問1つと意見が2つでした。以上です。

○岡野委員 ありがとうございます。3種類のエクソソームがある、あるいは3種類のExtracellular Vesiclesがあると申し上げましたが、それぞれどういうタンパク質が脂質二重層に刺さっているかというのが違って、例えばエクソソームとCD81とかCD63とかCD9とか、それに対する抗体を使ってFACSで集めれば一応、精製可能なのですが、恐ら

くそこまでやっている所はまずないと思っております。だから、何がこのエクソソームとされている分画に入っていて、しかも、その中身が何であるかというのも分からずやっているというものが大半ではないかと今のところ思います。ただ、そこに関して一件一件、どこまで何をやっているかというのは、学会は残念ながら調査機関ではありませんので、比較的 Web ベースの調査というか、今日のための資料を作ることは一応可能でしたが、これは真剣に調査しますと、どういう実態かというのが分かってくるかと思えますけれども、見る限りにおいてはこれを 3 種類ちゃんと区別して分画して、更にその中身まで精査しているとはとても思えないというところではあります。

これは再生医療かということ、がんとか若返りとか、いろいろな目的だけで使われますので、正に安確法で扱うのにふさわしいかどうかに関しては、非常に議論があることかと思えますが、これに関して全く規制が野放しというのはいかがなものかと我々は感じているところです。再生医療学会としては、しっかりと調べようということで調べ始めました。今日は第一報とお考えいただければよろしいのではないかと思います。どうしたらいいかというのは、正に皆様と一緒に考えていければと思っています。

○福井部会長 ありがとうございます。花井先生、どうぞ。

○花井委員 御回答ありがとうございます。ちょっと驚いたのですが、抗体医薬にしても医薬品製造に係るモノクローナル抗体にせよ、かなり特異的に採って、しかも特異的に狙って、それで機能も狙っているのに、この大雑把な概念にはびっくりしています。その中身というものについて、分からないのは、しかも治療行為が過剰な宣伝で行われているとすれば、相当問題があると認識いたしました。ありがとうございます。

○岡野委員 ありがとうございます。

○福井部会長 ありがとうございます。長村先生、どうぞ。

○長村委員 東大医科研の長村です。御説明ありがとうございます。私、日本輸血細胞治療学会の細胞治療のほうを少し担当しているのですが、今日は学会というよりは、私信としてコメントさせていただきたいと思えます。どちらかということ細胞供給側の立場の人間として、ヒト由来の細胞からの産物という観点から、ヒトから採取された細胞、組織を基に、その細胞断片と考えると、アルブミンとか血漿分画製剤とか、そういったものとも連動するようなところで、その原料を提供しているというところから考えると、何らかの規制の下に対応する必要があると考えています。

もちろん、基本的には医薬品として、きちんと PMDA での審査等を受けての製販が良いと思っています。遺伝子細胞治療や血漿分画製剤と同様に製品となるのが一番理想的かなと思うのですが、ただし、今の状況、つまり、自由診療が主になっているという状況では、EVs 治療や治療数を把握するには、やはり安確法の対象とするのはいいことかもしれないと思っています。というのは、自由診療であろうが全て届け出るという制度ですので、全体の把握には適していると。ただし、これが同種の細胞由来となった場合に、第 1 種かと言われると、これも違うような感じがあります。先生が今日、御提言されたように、EVs

に関するガイドライン等でまずは指針を出して、その間に法制度の所まで整備していくのがいいかなと同意いたします。以上です。

○岡野委員 ありがとうございます。再生医療学会理事長というよりは、慶應義塾大学の岡野としては、先生のお考えに同意するところです。

○長村委員 あと、今週かな、アジア細胞治療学会、ACTO という組織があって、そのときも EV については、かなり議論になりました。今後、やはり何の規制の下にも対応されていないということは、アジアでもかなり問題になっていて、ある意味、日本はどうかと、日本を見本としているアジアの国々がありましたということをつけ加えさせていただきたいと思います。

○岡野委員 ありがとうございます。私も先週、韓国、それから台湾に行きましたが、同様の質問を頂いております。

○福井部会長 松山先生、どうぞ。

○松山委員 今、長村委員がおっしゃった点で、1 種かどうかというところなのですが、同種が 1 種になった理由というのが、ウイルスの伝播、公衆衛生上のリスクという観点から 1 種になったという経緯があります。もし自分の細胞でエクソソームが入ってくるのであれば、1 種ではなくて 2 種になるかもしれませんが、同種の場合には、やはり 1 種という形の切り分けにならざるを得ない。特にエクソソームに関しては、二重脂質膜を持っておりますので、エンベロープを持っているウイルスと非常に似ていて、回収の過程で同じ所に入ってきてしまうのですね。だからこそ上流のセルバンクを作る場合には、ICH の Q5A に則ってやらなければいけないという状況です。安易にやりすぎるとウイルスの伝播とかのリスクが高いので、そこは、どういう形のレギュレーションに掛かってくるにしろ丁寧な対応が必要であろうと。

あと、今、再生医療学会の岡野先生から我が国の法制度化における御提案を頂いたのですが、諸外国において、米国であれば FD&C ACT の中で見られているはずで、そのところの諸外国との比較というのを見ていく必要があるのかなと思います。参考になるのは韓国とか、台湾とか、こういう再生医療製品のようなアドバンシングなプロダクトをどう考えていくのか。これは、やはり国として規制するだけではなくて、推進するという方向も当然患者さんのためにはあるべきなので、そういうことを含めて、しっかりとした調査で御検討いただければ有り難いと思います。以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。後藤先生、どうぞ。

○後藤委員 1 点目は、今、松山先生がおっしゃった他の国の動向というのも考えていきたいと思いましたが、御紹介いただいて助かりました。ありがとうございます。2 点目なのですが、何らかの規制は必要で、規制がないものを人体に注入することについて私も驚きをもって伺いました。実際に再生医療学会で調査を始められたというのは、何らかの事件があったからではなくて、余りにも自由診療で EVs が行われているということに対する科学者としての危惧というところから始まったのかということ伺いたしたいと思います。

調査をするならば学会ではなくて、やはり国が適切な医療を提供するという形で何らかの調査をやるというスキームを導入すべきではないかと思えます。以上です。

○岡野委員 ありがとうございます。この取決め、2年ほど前に、安確法の対象にしないというときから、相当研究も進んでいて、遺伝子・細胞治療の国際学会の International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT)という所でかなりワークショップなどが行われました。それから、QFDA ベイシクルの95件の治験が行われているということを考えますと、我が国ではしっかりと何らかのレギュレーション下での医療行為が行われてしかるべきであろうというところから、これを始めたということです。

○福井部会長 松山先生、どうぞ。

○松山委員 国際的には、COVID-19への抗炎症作用を期待されて、かなりクリニカルトリアルの数が増えたという、私も調査データを持っております。

○福井部会長 先生、ちょっと途切れて最初の所が聞こえなかったのですが。

○松山委員 分かりました。ありがとうございます。国際的に ClinicalTrials.gov にかなり多くの件数が登録されていて、我が国でも治験下、薬事法下であればできるということは間違いなくて、レプリカも全くないというわけではまずないと。一方で、いわゆる本当にきっちりしたものが作れているかどうか分からない中で、自由診療で使われているのではないかという御懸念があって、その懸念は私も100%シェアいたします。この部分は安確法というよりは、医療法上の広告規制の問題だと思っていて、むしろ医師会の先生方もかなりそこは問題意識を持っているのではないかなと。適切な医療を適切に国民の皆様を提供するというのをミッションとして持っておられる医師会の方々とお話をしていても、やはり医療法上の広告規制に関してはいろいろ御意見をお持ちだと思います。この部分、いわゆるレギュレーション的な話と医療法の広告規制という幾つもの論点があるので、ちょっと丁寧に議論していかないと多分議論が交わっていかないだろうなと思って発言させていただきました。以上です。ありがとうございます。

○岡野委員 全く同意見でして、恐らくこの再生医療部会でずっと議論するというよりは、何らかのワーキンググループ及び班研究等で多角的に情報収集等をしないと、ちょっとこれはやりきれないなと思っております。また、一学会がやりきれるものでもないということをお我々も実際にやってみて認識いたしましたので、どうぞ皆様、御協力いただきたいなと思っております。

○福井部会長 山口先生、どうぞ。

○山口部会長代理 岡野先生、ありがとうございました。確かにエクソソームを自由診療で投与するというのは非常にリスクが高い可能性もあるということは、私も十分認識しております。その一方で、PMDAの科学委員会で、エクソソームのまとめに私も参加して、まとめさせていただきました。先ほどの製造方法の所に関して言えば、もうほとんどバイオ医薬品と同じような形で、生産までは同じようにできるはずなのです。ただ一方で、松山先生が先ほどおっしゃられたように、エクソソームそのものがウイルスと同じような挙

動をするので、そういうところのリスクというのは非常に高いだろうと。もう1つは、例えばエクソソームの特性解析とか精製方法というのは、調べ始めたときには今のような3種類ではなくて、もっと精製度の高いものが商業ベースで精製方法がかなり提案されてきていて、エクソソームをちゃんと作っていくのであれば、薬事法下で評価が可能であり開発も同様という認識を持っています。

そういう意味では、先ほど幾つか挙げられていたエクソソームが、もし薬事法で、例えばFDAがINDを取ってやっているのであれば、もちろん先ほど科学委員会でまとめた報告書の中で書かれているような評価が行われているだろうと推察しております。ただ、薬事法でやることと医療行為としてやってしまうことのギャップが余りにも大きすぎて、PMDAの方針としては、最終的に決まっているわけではないのですが、まとめたときには医薬品として考えると、再生医療等製品ではなくて、医薬品として考えるスタンスでまとめております。今後、もっといろいろな状況が出てくれば変わってくるのかもしれませんが、FDAがエクソソームに対してもリスクを言っているのですが、そのときのリスクというのは、例えばプラセンタエクストラとか、そういういろいろな天然物と同じような、同類の扱い方でやられているものについては非常にリスクが高いので、そういうものを同列に扱うべきではないというスタンスで書かれていると思うのです。

ですから、エクソソームがどのようなものかによって、随分、規制の仕方が変わってくるので、今、エクソソームはDDS学会などが非常に熱心にやられていますので、この辺は少しそういうところも含めて議論していくというのがいいのではないかなと思いました。以上です。

○岡野委員 ありがとうございます。品質管理に関しては、もちろんPMDAの取りまとめ、正にそれがスタンダードになるべきだと思っております。現在のシステムだと、それに則って自由診療を行うべしというところがないので、こういう状況になっているというのは間違いないところでして、やはり再生医療とうたっていますので、安確法というのは確かにキャンディデイトであります。安確法だけでもないというのは間違いないところで、そこら辺をどうするかというところを含めた議論をすべきだと、何らかのワーキンググループがあるべきだろうというのは、再生医療学会としての考えです。山口先生、ありがとうございます。

○福井部会長 長村先生、どうぞ。

○長村委員 長村です。これは、やはり同種がほとんどだと思うのですが、その認識で間違いないでしょうか。自家の細胞からのEVsがほとんどなのですが。

○山口部会長代理 よろしいでしょうか。多分、医薬品として作る時に、いわゆる医薬品生産レベルには達しないと思うのです。結局、今PMDAの科学委員会の中でも、要するに大量生産されて、医薬品としてのレギュレーションができるような製造方法が一番取られる可能性が高いだろうということで、そういうことを中心にまとめさせていただいております。

○長村委員 クリニックで使われているのは、自家も多いということですか。調査ができていないのだらうと思うのですが、いかがでしょうか？

○山口部会長代理 よろしいですか。多分クリニックでやられていること自体を PMDA で評価することはありませんので。

○長村委員 もちろん、PMDA 評価のもっと下のレベルにある事象と思います。

○福井部会長 ありがとうございます。私から最後に 1 点だけ伺いたいのですが、先生、最初のほうのスライドで、「敗血症等重篤な事故を引き起こす可能性がある」という文章がありますが、実際、今までに患者さんに重篤な障害を起こした事例というのは、学会として何か把握されているのでしょうか。

○岡野委員 いや、それはありません。こういう危険性があるということがあって、書かせていただいたということです。

○福井部会長 そうですか。

○岡野委員 そういうことが起きたかもしれないという風聞はありましたが、それは事実としては全く確認できませんでした。ただ、こういう危険性があるのは逆に間違いないと思って、我々は書かせていただいたということです。

○福井部会長 ありがとうございます。非常に議論する所が多くて、そもそも物が何なのか分からないというところからの議論で大変だとは思いますが、厚生労働省、事務局としてどのように考えているか、何かございますか。

○医政局研究開発政策課中田課長 事務局の研究開発政策課長の中田です。本日、再生医療学会から提言を頂いて、我々としてもこの内容について非常に興味を持って拝読させていただいております。これまで少しディスカッションをされていたかと思うのですが、少しまとめの意味も込めて、再度、岡野先生に御見解を伺いたいと思っております。今回このエクソソームの案件について、いろいろ安全管理上の問題があるのではないかという御提言かと思うのですが、その対応の方法として、1 つは、再生医療等安全確保法の範囲としてエクソソームを位置付けることが、技術的に何か線引きは可能であるものなのかどうか。

一方では、先ほど少し PMDA のお話もありましたが、安全確保法だけではなかなか対応しづらい点も含まれているので、更なる詳細な検討が必要なのか、その点を改めて岡野先生の御見解を賜りたいと思っております。以上です。

○岡野委員 これは、私が責任を持って、再生医療学会の代表としてお話していかどうか分かりませんが、個人的な見解としてお聞きいただければと思います。とにかくエクソソームに関しては、何らかの規制が必要であるのは明確です。それを安確法という枠の中に入れるべきかどうかというのは、もう少し議論が必要であろうかと思っております。それは、再生医療以外の様々な用途もあるということもありますので、安確法が一番ふさわしいかどうかというのは、もう少しいろいろなフィールドの方、様々な学問領域の専門家の方々とお話ししなければいけないと思っております。しかしながら、申し上げましたよう

に何らかのレギュレーション、調製におけるレギュレーション、投与におけるレギュレーション、幾つかのポイントがありましたので、少なくともそこを押さえるべきかと。あるいは、少なくとも治験、あるいは承認されたもの以外は使ってはいけないと、現在米国ではそのようになっています。そういう考え方も1つのやり方だと、幾つかの回答はあろうかと思っています。ちょっと、これだというお答えができなくて申し訳ございませんが、それだけ幾つかの可能性がある状況だということをお了解いただければと思っています。よろしいでしょうか。

○医政局研究開発政策課中田課長 ありがとうございます。非常に課題であるということは重々共通理解の上で、それをどのように対応していくかの整理の仕方をいろいろこれから詰めていかなければならないという御見解かなと承りました。

○岡野委員 そうです。

○医政局研究開発政策課中田課長 我々も安全確保法のほか、薬事規制の観点とか、様々な観点からの対応というのを検討していかなければならないということで、本日、理解させていただいた次第です。御見解どうもありがとうございました。私からは以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。よろしいですか。室長から。

○医政局研究開発政策課佐野室長 再生医療等研究推進室長の佐野です。先生、ありがとうございました。まとめとしては、今の岡野先生と、うちの中田のほうからお話させていただいた件で大丈夫だと思うのですが、1点少し御確認させていただきたい点があります。昨年度の取りまとめにおいて、エクソソーム等を再生法の対象外としなかった理由として、ヒトの投与物としての明確な定義付けが現在では困難であるという点、これについては、今までの議論を聞いておりますと、ないというところが1つあるのかなと思います。一方で、諸外国等について、エクソソーム等による治療に対して法規制やガイドライン等は定めておらず、各規制当局は既存の法的枠組みを当てはめて対処しているということも挙げられているのですが、その点を覆すような新たな定義付けはなかったというところでもよろしいでしょうか。最後の確認です。

○岡野委員 エクソソームに対する特定の法律というのは、いまだ諸外国でもないという状況です。既存の法的体系で考えるというのは、正にFDAが、エクソソームの治験をやって、それで承認されたら販売されると、正に既存の法体系で整理するということですね。今回、エクソソームに関してどうするかといったことに関しては、このまま放置ではなくて、どうすべきかを考えなければいけないということで私は締めたいのですが。

○医政局研究開発政策課佐野室長 ありがとうございます。そうしましたら、事務局としては、これまでの御議論を拝聴いたしますと、昨年度、再生医療等安全確保法の法改正に向けた取りまとめでまとめさせていただいた再生法にエクソソーム等を対象に含めなかった理由を覆す状況には至っていないと思料いたします。あと、今回、再生医療学会様からの御提言と、部会委員の皆様より頂いた御意見を踏まえて、事務局としても、関連団体等、あとは、薬機法なのか、広告規制の問題とかも御意見を頂きましたので、省内でも各部署

と連携の上、エクソソーム等を用いた治療について引き続き検討させていただければと思っております。事務局からは以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。いずれにしても検討を続けていただくということをお願いしたいと思います。花井先生、どうぞ。

○花井委員 事務局の方針は、十分理解いたしました。ただ、詳細は分からないのですが、学会として、リスクは存在するということが明確におっしゃっており、その存在するリスクがあるままに明確に医療行為が行われているということなので、何かあったら大変なことになるという状況にあるということからすれば、スピーディーにそれを検討していただくという形でないと、結局ここでのんびりしていたせいで何かが起こったということになりかねないかと。どのぐらいのリスクかというのは分からないのですが、少なくとも岡野先生のお話から言うと、現状、リスクのあるまま医療行為が行われているという認識なので、そこのところは厚労省全体としてスピーディーをお願いしたいと思います。よろしくお願いたします。

○福井部会長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。

○医政局研究開発政策課佐野室長 花井先生、御意見を頂き、ありがとうございます。我々としても対応させていただきたいと思っております。よろしくお願いたします。

○福井部会長 ほかにはございませんか。ありがとうございます。それでは、今回の岡野先生からの御報告については、これで終了とさせていただきます。日本再生医療学会の皆様、岡野先生、ありがとうございます。

次の議題は非公開となりますので。

○医政局研究開発政策課細谷専門官 それでは、次の議題は非公開となりますので、傍聴の皆様におかれましては、ウェビナーからの御退室をお願い申し上げます。委員の皆様におかれましては、事前に御案内をしております Zoom ミーティングの URL から再度入室をお願いいたします。入室確認等に 5 分ほどお時間を頂きますので、御了承いただけますと幸いです。

(入退室確認)

○福井部会長 それでは、議題 2-1 に入りたいと思っております。神戸市立神戸アイセンター病院の第一種再生医療等提供計画です。事務局より、利益相反の取扱いに関する規程に基づく参加の可否についての報告及び資料の説明をお願いします。

○医政局研究開発政策課細谷専門官 高橋委員及び長村委員は「利益相反の取扱いに関する規程」第 4 条の検討不参加の基準の規程に基づき、御退室の対象となります。なお、高橋委員につきましては、申請者発表と質疑応答まで御参加いただき、審議の際に御退室いただく予定となっております。長村委員におかれましては、恐れ入りますが、現時点での御退室をお願い申し上げます。

(高橋委員、長村委員退室)

○医政局研究開発政策課細谷専門官 それでは、本件の概要を御説明します。計画名は、

「網膜色素上皮(RPE)不全症に対する同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞凝集紐移植に関する先進医療」です。資料は、資料 2-1-1～資料 2-1-44 となっております。事前の御質問を頂きました委員の先生方には、誠にありがとうございました。事前質問に対しては、申請者から適切に回答を頂き、資料 2-1-36 にまとめております。これらを踏まえまして、活発な御討議のほど、よろしくお願ひします。事務局からは以上となります。

○福井部会長 それでは、提供計画の説明のため、申請者の先生方入室いただきます。関係の7名の先生方、御参加をお願いします。

(7名の先生方入室(高橋委員含む))

○福井部会長 よろしいですか。それでは、申請者の先生から、10分程度で説明をお願いします。なお、本評価部会の審議内容は非公開となっております。申請者の先生方におかれましては、その点について十分な御配慮を頂きますようお願いいたします。

○神戸アイセンター(栗本) 神戸アイセンター病院の院長の栗本でございます。管理者として実施責任者を務めております。本日はお忙しい中、当院からの申請を御審議いただきまして、ありがとうございます。

○福井部会長 ハウリングしています。

○神戸アイセンター(栗本) 今は大丈夫ですか。

○福井部会長 さっきよりはいいですね。

○神戸アイセンター(栗本) それでは、研究センター支援部門長の平見より、本先進医療の概要について御説明いたします。

○神戸アイセンター(平見) 副院長の平見です。御説明の画面の共有を設定させていただきます。画面は見えておりますでしょうか。

○福井部会長 はい、大丈夫です。

○神戸アイセンター(平見) では、よろしくお願ひします。「網膜色素上皮(RPE)不全症に対する同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞凝集紐移植に関する先進医療」の説明をさせていただきます。まず、背景としまして、対象疾患の網膜色素上皮(RPE)不全症について、簡単に述べさせていただきます。正常な網膜では、光を感じる視細胞は、網膜色素上皮、RPE と訳しておりますが、この細胞によって、栄養の供給や、光を感じるために必要な物質のリサイクルをされているわけですが、この RPE が変性してなくなっていくことにより、視細胞が変性して、視力や視野が障害されるという病態を持つ一連の疾患があります。こちらの疾患に関しては、緩徐に進行するものであり、確立した治療というのは今までありませんでしたが、先日、この夏に、唯一、RPE65 の遺伝子変異による網膜変性に対する遺伝子治療が承認されまして、保険適用になっております。

この RPE 不全症に分類される疾患としては、以下に挙げたような疾患があります。まず、遺伝性の網膜ジストロフィーとして、これら複数の遺伝子異常に原因をもつ疾患群があります。それと加齢黄斑変性、それから近視性の網膜症、それから網膜色素線条、それと多発性後極部網膜色素上皮症及び中心性漿液性網脈絡膜症、これら大きく5つのグループの

疾患において、全て原因は RPE の変性が原因で視細胞が変性して、視力、視野が障害されるものとなっております。

我々が今まで行ってきた iPS 細胞由来の RPE 細胞を用いた移植の臨床研究についてです。最初に行ったのは、滲出型の加齢黄斑変性に対する自家 iPS 細胞、患者さん由来の iPS 細胞を使った RPE の細胞シートの移植を行いました。これは 1 例だけでしたが、移植後、細胞シートの過剰な増殖や腫瘍化もなく、視力は維持されて、標準治療でそれまで行っていた抗血管新生薬の追加治療が必要ないという結果が得られております。また、それに続いて行いました、同じ滲出型加齢黄斑変性に対する、今度は健常者の iPS 細胞、同種の iPS 細胞由来の、これは HLA を合わせた患者さんに対する RPE 細胞懸濁液移植ですが、こちらは懸濁液を注入することで手術の低侵襲化を図ったものですが、これも、移植後、移植をした細胞の過剰な増殖や腫瘍化は認めず、視力は維持されて、こちらは抗血管新生薬の追加はなしとはいきませんでした、回数が減少したという効果が得られております。

それから、更に、疾患の適応拡大を目指して、RPE 不全症に対する同種 iPS 細胞由来の RPE 細胞懸濁液移植を行いました。こちらは、移植後、移植 RPE 細胞の漏出を伴って網膜浮腫を来したという 1 例です。現在行っております、同じ題名ですが、RPE 不全症に対する同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞凝集紐移植に関する臨床研究というのを、現在行っております。これは、懸濁液と同じ細胞を紐状にプラスチックの型に細胞を播種することによって、凝集させて紐状にしたものを、このようにカニューラに吸引して眼底に挿入して移植するというので、より、移植細胞のコントロールがつきやすく、細胞を目標の位置に移植がしやすいと。それと、移植後、早期から観察が可能ということで、全く同じ細胞を使いながら、より安全性を高めていくということで、今、この移植の臨床研究を行っております。

こちらの臨床研究のプロトコルで、現在まで 3 名を行っており、観察中ではありますが、現在までの安全性に関する評価としましては、まず 1 例目、萎縮型の加齢黄斑変性症に行った症例ですが、これは凝集紐 1 本を移植して、手術後の一過性の高眼圧、それから、免疫抑制剤中止後の移植後 9 か月目に、移植細胞に対する軽度の拒絶反応を疑わせる所見がありましたので、ステロイドの局所および経口治療にて、約 1 か月程度で拒絶を疑わせる所見は消退しております。

2 例目です。これは、RPE 関連遺伝子異常の網膜色素変性に、39 歳の女性に凝集紐 2 本を移植しております。これは、もうすぐ 1 年経過して、今のところ特に留意すべき有害事象は見られておりません。

3 例目は、30 歳の男性で、同じく RPE 関連遺伝子異常の網膜色素変性の方です。こちらにも凝集紐 2 本を移植して、約 6 か月経過観察しておりますが、術後早期に黄斑前膜の発生を認めており、また、2 か月頃から黄斑浮腫が発生しており、視力が若干低下しましたので、ステロイドの局所投与を行って、こちらの浮腫は消退して視力は回復しております。移植後 3 か月目からは、若干視力の低下が見られておりますが、移植を行っていない反対

の目でも視力低下が進んでおりますので、若干、本来の原疾患が進行している可能性というのも考えております。

また、有効性に関しては、3例ともで、移植細胞が生着することによって、網膜色素上皮 RPE の細胞の障害面積の減少は確認されており、一番経過の長い1例目では、若干、視機能の改善を示唆するような所見も得られております。2例目も、もうすぐ1年ですが、こちらでも若干の視機能の改善を示唆する所見が得られております。

移植の手術ですが、局所麻酔、また全身麻酔で、網膜下に人工的に網膜剥離を作製した後、同種 iPS 細胞由来の RPE 細胞凝集紐を網膜下に移植して、シリコンオイル又は気体による眼内タンポナーデを行って、うつむき様姿勢を取っていただくことで、作製した網膜剥離は、術後、早期に接着をさせるというプロトコルです。スライドの右に示しておりますのは、凝集紐の移植用の 31 ゲージのプラスチックカニューラというものですが、これは、シート移植のカニューラよりも随分細いもので、細胞懸濁液の移植のカニューラよりも若干太くはなっておりますが、一般的には、網膜硝子体手術で使う器具、あるいはカニューラ類の太さよりは細くなっております。手術侵襲としては小さくなくとも考えております。細胞の投与量ですが、原疾患の RPE の障害の範囲に応じて投与量を変更するというプロトコルにしておりまして、1眼球当たり、現時点では合計で最大4本相当量までとしております。さらに、この臨床研究で、4本投与量の投与で3例で安全性が確認された場合には、さらに非臨床試験の結果も踏まえて、RPE 異常領域が大きい症例の場合には、1眼球当たり最大8本相当量までを網膜下へ移植可能とするプロトコルを予定しております。

非臨床試験なのですが、これまでは、2本相当で安全性を確認してはいたしましたが、サルで、レーザーで RPE 細胞の障害モデルを作製し、そちらの障害部位と健常部位にそれぞれ2本ずつ、合計4本ずつの移植を3眼に行いまして、3か月以上経過観察を行ったところ、今のところ、細胞の生着が確認されておりまして、腫瘍化などの安全性の懸念は認めておりません。

被験者選択なのですが、予定症例数は15例としておりまして、最初に説明しました RPE 不全症に含まれる5種類の疾患に対して、それぞれ3~5例程度と考えております。選択基準としましては、最初にまず、RPE 不全症に該当する網膜変性疾患と診断されていること。それから、年齢は20歳以上で、後極部を含む眼底に RPE の異常所見、これは診断がついていればほぼあるものですが、こちらを認めることと、それから、その次がちょっとこれまでの臨床研究との変更点ではあるのですが、「後極部を含む眼底に視細胞、あるいは視機能の残存を認めており、以下のいずれかを指す」ということで、OCT、光干渉断層計の画像で視細胞の残存を認めること、あるいは、視野検査で中心30度以内に感度を認めることということで、保護されるべき視細胞、あるいは視機能が残存している症例を対象にするという考えでやっております。それが、この下の記載です。これまでは、安全性確認をメインにして、視機能の障害が進行した症例を対象にしてはいたしましたが、逆に、効果を判定するために、視細胞の変性が余り進んでいない、比較的網膜の機能が残存している

症例を対象にすることにしております。

評価項目です。主要評価項目として、移植された同種 iPS 細胞由来の RPE 細胞を生着することにより、本来、病変による RPE 異常領域が減少しているということを、24 週、移植後 6 か月時点で評価することにしてしております。これは、現在やっているこの臨床研究よりも具体的で詳細な検討を予定しております。以前に、我々のグループで報告しており、異常領域の面積を自動計測するソフトウェアによって測定して解析する予定としております。副次評価項目として、同じ異常領域面積の変化を、より早期の 8 週(2 か月)及び 52 週(1 年後)に評価すること、それから、視機能の評価として、網膜感度、視野、それから QOL の変化を評価することにしてしております。また、細胞凝集紐及び移植手術の安全性について評価いたします。

探索的検査として、最近発売になりました偏光感受型光干渉断層計と言いまして、RPE の直接観察ができるタイプの光干渉断層計がありますので、これを使った評価が、現在予定している RPE の異常領域の評価に代わるもの、より低侵襲でできる検査となり得るかどうかが。あるいは、その他の視機能の電子生理学的評価や、非常に視力が悪い方の場合は、ここに書かれている、全視野刺激閾値テストやテーブルテストによる視機能評価も行う予定にしております。

異常領域面積の変化について、ソフトウェアを使って、これは例として過去の懸濁液移植を行った症例での評価になりますが、術前と術後 1 年で、定性的に、この障害部位が多少減少していることが見て取れるのですが、これをソフトウェアを使うことで、全く変化がない障害領域、Abnormal control と、正常で変化がない領域、Normal control をコントロールとして取りまして、治療した領域との変化量の比較を行う予定にしております。それから、予測される利益ですが、今回は、移植 RPE 細胞が生着することにより視細胞が保護されることで、変性が抑制されて、視機能が維持又は改善、進行抑制がされるということ想定しております。予測される不利益としましては、移植手術による合併症として、結膜充血、異物感、軽度の疼痛、腫脹、網膜・硝子体出血、網膜下出血、眼圧上昇、網膜剥離、眼内炎、駆逐性出血などの合併症が考えられます。また、移植細胞による合併症として、感染症、アレルギー、免疫拒絶反応、移植細胞の生着不全、網膜前膜、網膜障害、腫瘍の発生、過剰な増殖などを想定しております。あと、免疫抑制剤を移植後 6 か月間使用しますので、これの副作用、またステロイド剤による副作用というものも実施前に説明いたします。

比較的視機能が残っている人を対象にしてありますが、一部、視力が低視力の方も選定される可能性があるため、そういった場合は、本研究の実施に関係しない立会人の立ち会いの下に説明と同意取得を行い、研究実施中は、術前後の通院や施設内での移動、治療、検査が安全に実施され、かつ被験者に不安を与えないような体制を準備して行う予定です。

最後に、今後の開発計画における意義としまして、薬事承認申請までのロードマップを提示しております。これまで、臨床研究として、RPE 不全症に対する同種 iPS 細胞由来

RPE 細胞凝集紐移植を行っておりまして、今のところ 3 例行っておりますが、今回、申請させていただいた先進医療で、保険収載を目指すデータの蓄積を目的としております。対象症例は、これまでの組み入れの経過を考えて若干減らしておりますが、臨床研究のほうは、先進医療が開始できる時点で、新規の組み入れは中止する予定です。こちらの先進医療の結果を踏まえまして、この治験を目標に進めていくというふうに聞いております。研究の概略については以上ですが、現在やっております臨床研究と今回の新規の計画の違いについて、簡単に追加でちょっと説明をさせていただきたいと思っております。

1 つは、対象疾患は同じなのですが、選定基準を変更しております。どちらかと言うと前回は、視機能が低下した、しかも進行した患者さんから選ぶというプロトコルでしたが、先ほど申しましたように、効果を判定する上で、比較的視機能が残っている方、ある程度の視機能が保持されている方を対象にするプロトコルにしております。除外基準は、これまで血液検査の結果などを 1 つ 1 つ基準として含めていたのですが、僅かの正常からの逸脱でもってエントリーできなかった症例などもこれまでありましたので、それらを含めて、「試験中に使用する予定の薬剤の禁忌に該当しないこと」とまとめさせていただいております。先ほどのスライドでも御説明しましたが、移植細胞数、細胞投与量は、現時点では、最大、移植細胞の紐の数で 2 本までとしておりましたが、今回、非臨床研究の結果を踏まえて 4 本までとしておりまして、さらに、本試験で 4 本相当量での投与の安全性が確認された場合には、更なる非臨床試験も行って、8 本相当量まで網膜下へ移植可能とするプロトコルに変更しております。それから、被験者の費用負担ですが、今回は、先進医療として実施して、臨床研究に係る費用は、先進医療制度で承認された内容に従い、先進医療と評価療養の併用により実施する予定としております。

免疫学的検査についても、拒絶が想定された場合に、適宜、必要に応じて実施するプロトコルとしております。有効性評価をより具体的に、かつ詳細に変更してありまして、こちらは記載が煩雑ですが、先ほど図示したようなプロトコルで統計学的評価を行う予定としております。副次評価項目に関しても同様です。被験者数は、先ほど申しましたように 15 例を目標にしております。あとは、手術は、今までシリコンオイルタンポナーデのみとしておりましたが、シリコンオイルのタンポナーデは、術後に必ずシリコンオイルの抜去を伴う必要があり、もう一度手術をしないといけないので、今回は、気体、ガスによる眼内タンポナーデでも可能としております。それから、フォローアップのタイミングですが、これまでの研究の結果も踏まえまして、必要なフォローアップの日数を変更してあります。その他は、小規模な変更にとどまっております。あとは、画像評価に関しては、客観的に画像を評価する第三者の画像評価委員会というのを設置して行う予定にしております。説明としては以上になります。御時間、ありがとうございました。

○部会長 ありがとうございます。委員の皆様はビデオをオンにいただければと思います。よろしいでしょうか。それでは質疑応答に移ります。委員の先生方から申請者への

追加の御質問、御指摘等がございましたら、挙手をお願いいたします。いかがでしょうか。

■■■先生、どうぞ。

○委員 ■■■の■■■でございます。安全性に関して、今3例なさっておられていると思いますけれども、3例目が4月に実施されて、まだ半年ですが、現時点で3例全ての安全性が確保できたというように理解してよろしいですか。

○部会長 申請の先生方、回答をお願いできますでしょうか。

○神戸アイセンター(平見) 確かに、1例目で6か月を超えて、免疫拒絶反応を疑わせるような所見があって、それに対する治療を迅速に行うことで、その反応を抑えることができているので、拒絶を除く、腫瘍化であったり、細胞の生着に関しては、それ以前の同種のiPS細胞の懸濁液移植の結果も踏まえて、確認できていると考えております。

○部会長 ■■■先生、よろしいでしょうか。

○委員 そうような考え方をお持ちであることについては理解しました。その6か月を妥当と考えるかどうかというのは、まだ議論があるのかなと考えております。以上でございます。

○部会長 ありがとうございます。■■■先生、どうぞ。

○委員 そもそも現在走っている臨床研究は50例で安全性を確認するというところだったと思います。外科的な手技として、眼球破裂とかも含めて一定程度のリスクがあるという前提で、今回のこの3例で、そういうトータルの手技としての安全性が評価できるかというところはよく分からない。もし、今回3例でやるということにすれば、50例で見ようと思っていた安全性を、今回のこの3例で確認できましたというロジックが必要で、そのところは文学的な表現ではなくて、しっかりとエビデンスを持って我々を説得していただきたい。

加えて、臨床のプロトコル上、移植してから1年間で安全性を見るといってながら、3例目がまだ半年しかたっていないで、これはちょっと、いかななものかというところがある。それと、今回4本から、途中で8本に変更するというような話になっているのですが、これも造腫瘍性試験が全く行われていない状況で、要するに、シングルの細胞よりも、懸濁液よりも、ひも状のほうが多分生着はいいだろうと私も考えている。一方で、生着がいいということは、何らかの形で造腫瘍に関して明確な品質規格がなかったのが、今回提出されていなかったのを申し上げますけれども、また8本になると、それに対して、例えばサルとかを使って、あるいはラットとかでも構わないのですが、造腫瘍の試験というのは長期的に観察されているのかどうか、ここはやはりどうなのかなというところがある。

加えて、今回、ほとんど視細胞が残っていない患者さんで安全性を確認していて、どうも安全そうだから、では、次に視細胞が残っている患者さんに投与しようという形に非常にポジティブに見えるのだけれども、うまくいけば、やはり視細胞が残っているほうが視力は回復するのだらうなという感覚では思うのですが、3例目のように、視力がもし悪化

していく場合、見えていたものが見えなくなったという形で患者さんはおっしゃるはずで、その部分の丁寧な説明が同意文書上もないというところがあって、やはりプロトコル上の論点をもうちょっとまとめていただかないといけないのかなと私は感じました。

もし今回、先進医療としてやる場合、各疾患3例ずつやっているの、これで統計的な解析ができるのだろうかという議論があって、しかも臨床研究統計計画書が当初はなかったと思うので、これはどうなのかなというところを私は感じています。確かに法律上は統計解析計画書は不要かもしれないのですが、先生方も受けておられる APRIN という臨床研究、あるいはベーシックリサーチをする人間にとってマストの、日本国内で AMED も含めてマストで受講しなければいけない e-learning があるのです。その APRIN の中で、臨床研究を行う場合は必ず統計解析の手法はあらかじめ設定しておきなさいという形で説明がある。法律ではないのだけれども、やはりそこは研究者として従うべきではないかと考えておりました。以上です。

○部会長 ありがとうございます。申請者の先生方から何か回答はありますでしょうか。

○神戸アイセンター(平見) 1点だけ、統計解析計画書は、後から提出させていただいておりまして、疑義照会に対応する形で。

○委員 ありがとうございます。私が確認しきれっていなかったの、統計解析計画書に関しては撤回させていただきます。以上です。

○部会長 ありがとうございます。

○神戸アイセンター(高橋) コメントを少しだけさせていただきます。50例で安全性を認めるというところは、私がもともとデザインしたところで、経緯を少し説明させていただきます。最初から、途中で早期に先進医療に移行したいということで相談もしていたのですが、少し勘違いをしておりまして、前の臨床研究の途中で先進医療に変えられると理解していましたので、50例としました。先進医療の担当の方に、それは再生医療等推進室とも話していたのですが、先進医療の部署とお話ししますと、新しい臨床研究にしてくださいということで、50例ではなく、中止と。50例で今回も提出したところ、特定認定で、ちょっと多すぎるのではないかという意見がありまして、15例になったという経緯があります。

そして、視細胞が残っている人が入ったというのは、今までも視細胞が全然残っていない人は可能性がないので選んでおらず、視細胞が残っている所に移植しております。非常に難しい手術でしたけれども、それで行っておりまして、今回それを記載したのは、これで、例えば保険収載とか、治療に移るプロトコルになると思いましたが、むしろ、そのように書いておかないと、ほかの施設などが効かないであろう人にも乱発してしまうのは困るということで、今まで我々のうちうちでは使っていたそういったプロトコルをはっきり記載したということになります。

○委員 ありがとうございます。今の最初の50例の中は、途中で1本の研究で先進医療にスイッチすると、同じ枠組みの中でできるとお考えになったということですね。

○神戸アイセンター(高橋) そうです。

○委員 療養担当規則の18条と健康保険法の63条に基づいて先進医療と定義されているのですけれども、プロトコル自身は厚生労働大臣が認めていないとスタートできないという形の解釈なので、研究を新しいものを立ててくださいと。その部分は非常によく理解できました。初期の何例かで、多分安全性は確保できるだろうなという瀬踏みがあって、ただ、50例の中で途中でスイッチするというものを、1本から2本に変えただけであるという形での御説明で理解いたしました。ただ3例目は、当初の安全性確認が、あと半年期間残っていることがあるので、そこのところは議論になるのかなというところと。

それから、インフォームドコンセントは、やはり視力が残っている人で、3例目みたいなこともあるので、見えていたものが見えなくなったというのは、患者さんにとっては、ものすごくストレスフルなことで、先生は臨床家なので非常によく分かると思うので、そこのところは、もうちょっと手厚く御説明をしていただくほうがいいのかと私は感じた次第です。以上です。

○福井部会長 ありがとうございます。

○神戸アイセンター(前田) 造腫瘍性のことはよろしかったのでしょうか。

○神戸アイセンター(高橋) 教えてください。8本と。

○神戸アイセンター(前田) 4本。

○神戸アイセンター(井本) まだ非臨床試験はしていなくて、臨床で4本の投与を平行しながら非臨床で8本の安全性、造腫瘍性を確認していく予定になっております。

○委員 ありがとうございます。それはしっかりとヒトでドーズエスカレーションをチェックするわけではなくて、動物実験でしっかり確認した上で進んでいくということをよく理解いたしました。ですから、その部分は、初めから8本に播くというわけではなくて、4本にしておいて、これは議事録に多分残ると思うので、動物実験が終わったらプロトコルを改定させていただきますよと。しかも、その安全性に関しては、今回審査していただいた特定認定委員会の中でドーズアップに関して再審査して、厚生労働省に提出するという形にすると、私は非常に合理的な御説明ではないかと思えます。ありがとうございます。

○部会長 ありがとうございます。そのほかはいかがでしょうか。

○部会長代理 御説明ありがとうございました。先行3例の御説明も頂きまして、途中で1例、9か月で拒絶の兆候みたいのが見られたとか、そういうことも記載していただいておりますが、そのときにちょっと気になったのは、それは対処法があったからいいような解釈をされていたかと思うのですけれども、有害事象は有害事象でカウントされないといけないものではないかなと思います。そうすると、やはりそのようなことが9か月でも起きるということは、もともと52週であるといっていた52週の中でいろいろなことが起きる、想定されるわけで、最後の症例は1年間たっていない患者さんも、そういうことをちゃんと見た上で、次のステップにいくというのがよろしいのではないかと、まず思います。

もう1つは、こういう先行研究があって、それに類似した研究の中で、途中で評価の仕方を変えろということに関して、阪大の認定委員会で、その点についての議論が余りみられなかったような気がして、その辺が少し気になりました。どちらかという、費用の面ばかりの議論をされていたように逆に思ってしまって。ただ、その辺はきちんと議論されたのだろうとは思うのですけれども、この2点が少し気になりました。よろしくお願ひします。

○部会長 いかがでしょうか。

○神戸アイセンター(高橋) 評価は本質的には変わっておらず、より精細化したという理解です。安全性に関しては、免疫の反応は2回目の臨床研究でかなり経験を積んでいるということと、拒絶反応といっても、拒絶反応というよりは兆候であると、非常にささいなことでしたので、今日はお示ししませんでしたけれども、アメリカでやっておられる治験などに比べますと、手術手技も含めて、はるかに安全に推移しておりますので、安全性、それで海外ではいろいろなことが起こって、網膜剥離とかたくさん起こっていますけれども、安全性は確認できたフェーズⅠとⅡの結果が報告されているぐらいですので、安全性に関しては、我々は問題ないというように判断しております。

○部会長代理 少し気になっているのは、対処したから大丈夫だったという先ほどの御説明だったので、それは有害事象的に、やはり有害事象はできるだけ広く拾っておくべきであって、その有害事象がもし認められたのであれば、それはどういうことで起きたのかというのを、逆に言うと、まだ52週に達していない患者さんも含めて評価されて、その先行研究の3例の評価が出来上がるというように私は理解するのですが、いかがでしょうか。

○神戸アイセンター(前田) 研究センターの前田ですが、今おっしゃってくださったことに対する理解を確認したいのですけれども、3名のうち1症例だけ9か月で起こっておりまして、2例目は9か月では起きていません。ということで、12か月までしっかり確認した上で、拒絶反応については評価をされてはどうかという御意見と理解してよろしいですか。

○部会長代理 はい。途中で出てきた、要するに、そのような兆候が1例でも出ているのであれば、当然そういうことがまた重ねて出てくる可能性もあるわけですね。だからそういう意味では、最初の3例を土台にされるのであれば、その3例を完遂してからその評価をされたほうがいいのではないかという趣旨です。

○神戸アイセンター(前田) ありがとうございます。

○部会長 ■■■先生、どうぞ。

○委員 ありがとうございます。神戸アイセンターは非常に医療水準が高いチームなので、それでトラブルが起こっていないのではないかといいところも、実は考えています。一方、米国等でいろいろトラブルがあったということは、幅広くこの手技が国内で展開した場合、そういうトラブルが起こり得るということが出てきていることだと思っておりますので、当面の間、例えば網膜専門医とか、網膜も専門にしていって解剖学も全てかなり深く理解しておら

れる先生に限定されたほうが多分いいだろうと思いました。だから、先進医療の話に次なると、今回この部会というのは、あくまでも再生医療として臨床研究、臨床研究計画をしていかどうかということ審査する部会で、費用が幾ら掛かるかということは、実はこの部会の範囲外なので、なぜ特定認定再生医療等委員会の議事録を読むとお金ばかり議論しているのか非常に不思議だったのですけれども、それは先進医療の部会で考えていただくことだと思います。我々としては、先進部会のときに、どのようなドクター、例えば専門医であるとか、どのようなドクターが手技のときに必要なかということ、先進医療の申請のときに必要になるので、その部分で今のお話を伺っていたら、かなり眼科医の中でも、眼科専門医だったら OK というわけではなくて、神戸アイセンターにいらっしゃるドクターのようにプロフェッショナルな、こういう経験をされた方に限定したほうがいいのではないかという感覚を持ちました。ですから、プロトコルの中では余り表にはならないけれども、手技をする人たちの立場というものもそれなりに明示しておいたほうがいいのではないかなという感覚を持った次第です。以上です。

○部会長 ありがとうございます。そのほか。

○神戸アイセンター(高橋) 今のコメントです。正に本当におっしゃるとおりで、我々もそれを危惧しておりまして、日本眼科学会で既にレジストリとかガイドライン、どういう施設で行うかという話し合いを始める準備をしておりまして、ワーキンググループを立ち上げる予定です。近々やっていきます。

○部会長 ありがとうございます。そのほかはいかがでしょうか。■■■■先生、どうぞ。

○委員 御説明ありがとうございます。これまで実施した3例のまとめの所で、1例目と2例目については、一部の視機能が改善したとまとめられているのですが、データを見ますと、移植を行っていない側に関しても改善している項目が結構ある、ということは、結局、移植による効果が認められているわけではないように思うのです。有効性の判断をこれまでの3例で行ったということではないとは思いますが、このような形での評価を、今後、行ったとして、その試験の期間で本当に差が見られるのかどうか気になるのですが、いかがでしょうか。

○神戸アイセンター(平見) ありがとうございます。確かに視機能は改善したというのは、我々としても、本来、そこまでは期待はしていなくて、保護効果ということであくまで考えておりましたので、確かに3例でもって、特に最初の2例でもって効果があったと主張するつもりは全くないのですけれども、保護効果ということになりますと、視機能に関しては1年で評価するというのは、まだまだ更により長期の評価が必要になると考えておりますが、治療法として承認していただくには、2年、3年、4年、5年の長期の評価ではなかなか大変なところもありますので、まずは視機能の保護を推定できる細胞の生着を半年で見ることで、将来の保護に代わる評価とできるというところを証明、示そうと考えております。

○神戸アイセンター(高橋) それに関しましては、最近 FDA で承認された色素上皮萎縮に

対するお薬があるのですけれども、それは視機能ではなく、色素上皮の萎縮が拡大するのの 20%の抑制効果で承認されております。それで言いますと、色素上皮移植というのは、その萎縮を戻すものですので、その判定基準でいくと、十分全例が効果があったというような状況です。

○神戸アイセンター(栗本) 1つ、補足しておきますと、前の臨床研究の主要評価項目は window defect と言って、色素上皮がないところが減っていくということですから、主要評価項目に関しては有効ということに結論としてはなると。もう少し視細胞が残っている症例であれば、副次主要評価項目である視機能の改善も得られるであろうと推測しております。

○委員 事前質問の 71 番で、「視力は本治療の有効性評価には適していない」ということが書かれていたのですが、これは視力には効果はない、視力が上がることは考えられないということでしょうか。

○神戸アイセンター(平見) もちろん視力が上がる症例もあり得るとは思いますけれども、色素上皮、RPE の障害部位によって、視力に関係ない周辺の視機能の向上とか、視野の拡大とか、あるいは保護といった効果というのも考えられるので、視力だけで評価するのは少し難しいのだらうと考えて、このようなプロトコルにしております。

○委員 分かりました。同意説明文書には「視力の維持・回復させることができる可能性がある」ということが書かれておりますので、その部分は正確に記載いただければよいと思います。以上です。

○神戸アイセンター(平見) ありがとうございます。

○部会長 ありがとうございます。そのほかはいかがでしょうか。よろしいですか。

最後に、私からレベルの低い質問で申し訳ないのですけれども、懸濁液から紐状にするそのメリットはどういうことを考えてされたのか、途中で説明があったと思いますけれども、もう一回明確に説明していただければと思いました。簡単で結構ですので。

○神戸アイセンター(平見) 逆にばらばらの細胞で投与するよりは、細胞が接着しているというわけではないのですが、集合体になっていることで、手術中の観察もしやすく、また手術後の観察も、手術後すぐから観察が可能であるということです。それから、目標とする位置に移植がしやすいといったところが、塊として移植できる利点かと考えております。

○部会長 ■■■先生、どうぞ。

○委員 今の福井部会長のコメントのところで、細胞懸濁液の場合は、インジェクションした場所から細胞がリークして浮腫になったという有害事象が発生しているのです。これを紐状にして、逃げないようにすると、浮腫が起らないということで、安全性確保という観点からすると、細胞懸濁液から紐状にしたということは、非常に前向きな製剤変更であったと理解しています。以上です。

○部会長 ありがとうございます。そのほかはいかがでしょうか。よろしいですか。それ

では、御意見がないようでしたら、適合性確認についての審議に移りますので、申請者の先生方は御退出をお願いいたします。

(申請者、高橋委員のオフライン化を確認)

○部会長 それでは、ただいまの説明と審議に基づきまして、適合性確認をしたいと思えますけれども、御意見や御質問等がございますか。■■■■先生、どうぞ。

○委員 私はちょっと混乱してしまっていて、やはり先進医療の評価療養というのは、あくまで保険収載を目指している。先進医療会議がどう判断されたかは分かりませんが、保険収載の可能性が高いので、それを選んで、これは療養給付なのでこの段階から治療になるわけです。最初は安全性確認のプロトコルをそのまま症例も含めて多く取っておいて、療養に移行するのは間違いだったというのは当然だろうというように思っていました。ただ、今回の計画と同じようなことで、やはり安全性確認というのをもう少しきちんと、先進医療会議が認めてしまっているんで、ちょっとこちらで竿を差すのは変だと思うのですが、何となく視力回復という、いわゆる混合診療によることになるので患者負担も増えるわけで、どれだけそれがいい治療かというところが、患者は選択肢が研究とは根本的に違って来る中で、このプロトコルは、やはり、もう少し安全確認という方向でやった上で治療に実装という流れにならないと、何となく違和感を感じています。その何となくの違和感というのはいま説明できないのですが、先進医療会議が認めてしまっているがゆえに、もう先進医療会議がこれは保険療養になっていくのじゃないかと判断されたから、ここで竿を差すものではないのですが、やはりそうすると先ほど■■■■先生がおっしゃられたように、もう少し安全確認をしてからというのは何となく腑に落ちるといえるのか、説明同意文書についても、やはり研究の同意文書と療養の同意文書は性格というものは本来異なるものなので、そこところが少し混ざってしまっていて、何となく余り患者に利益がないようにすら思ってしまうという印象を受けるのですが、先生方の御見解も伺いたいなと思いました。以上です。曖昧な話ですみません。

○部会長 ちょっと事務局からお願いします。

○医政局研究開発政策課佐野室長 すみません。再生医療等研究推進室長の佐野でございます。■■■■先生、御意見ありがとうございました。先生、1点、少し御認識が違うところがあるのですが、実はまだこの計画自体は先進医療として認められたものではございません。まず、再生医療につきましては、認定再生医療等委員会や、こちらの再生医療等評価部会での審査が終わった後に、先進医療会議に掛かって先進医療として認められますので、まだそこまでのステージには立っていないという状況であるということだけ、私からお伝えさせていただければと思います。

○委員 それでは、もう少し安全性確認を検討した上で、先進医療を出すというのがきれいな気がしました。先進医療会議のほうではプロトコル自体も変えるものなのですね。同意文書も変わるのですか。ちょっと、そこを教えてください。

○医政局研究開発政策課佐野室長 再生医療等研究推進室長の佐野でございます。ありが

とうございました。詳しくは、私が答えるのは本当は適切ではないとは思いますが、もちろんそちらのほうで指摘が入った場合には、そういったこともあり得ると思います。すみません。以上です。

○部会長 ありがとうございます。■■■先生、何かコメントはございますでしょうか。

○委員 ありがとうございます。この部会で、提供計画を認めた上で、先進医療評価会議でも倫理的な問題で同意文書がかなりの修正が加わることはあると思います。そういうコメントをお願いします。

○部会長 時間も大分押し迫っておりますので、本件につきまして、確認されたというわけにはちょっといかないのではないかと思います。どうぞ。

○部会長代理 私も、■■■先生の意見と同じで、今回のケースで、ただ単に駄目出しというよりも、これは多分阪大の認定委員会でその点の十分な議論がされていないのかなど、ちょっと違和感を感じます。先ほど少し説明しましたが1,300万かかるとか、そういう議論ばかりしていて、前の先行研究と今回の研究の期間とかそういうものを、違うのはどうだという議論がなかったように私は思っていて、その辺の議論を本当はやらしてもらうべきではないかなと思いました。以上です。

○部会長 ありがとうございます。安全性の確認が一番いい例ですが、私の感触では、一般的に臨床研究としての厳密性が非常に欠けているように思います。もう少し考えていただいたほうがいいのではないかとというのが正直のところ、本日のところはどうでしょうか、継続審議ということにさせていただいたほうがいいのか、事務局のほうとしてはいかがでしょうか。

○医政局研究開発政策課佐野室長 ありがとうございます。再生医療等研究推進室長の佐野でございます。先生方の御意見を踏まえますと、安全性確認が十分にできていないところがあると思いますので、継続審議とさせていただき、必要な安全性の情報を神戸アイセンターの先生方が十分フォローアップして、十分安全だと判断した段階で、もう一度出していただくという形が適切なのかなと思いました。

あと、■■■先生から頂きました臨床研究の質ということに関しても、その後に十分アイセンターが安全性を確認しましたということで持ってきたときに、再度、確認させていただければと思いますが、その形でいかがでしょうか。

○部会長 そういうことでよろしいでしょうか。それでは、そのようにさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

すみません。大分時間が押し迫ってしまいましたが、議題 2-2 に移ります。慶応義塾大学病院の第一種再生医療等提供計画です。事務局より、説明をお願いします。

○医政局研究開発政策課森田主査 それでは、本件の概要を御説明いたします。計画名は「亜急性期脊髄損傷に対する iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療」です。本件は、第 36 回再生医療等評価部会において審議され、再生医療等提供基準に適合していると認められた再生医療等提供計画の変更です。資料は、資料 2-2-1 から資料 2-2-16 となって

おります。変更点については、資料 2-2-15(変更概要シート)を御覧ください。

今回の主な変更点は、移植用細胞の冷凍保存期間の延長と、再生医療等を行う医師又は歯科医師の追加、資料の更新等です。事前に行った質問に対しては適切に御対応いただいております。資料 2-2-16 を御参照ください。

本件につきましては、第 78 回再生医療等評価部会で御了承いただいた特例審査による審査とさせていただきます。特例審査の詳細につきましては、参考資料 1 を御覧ください。部会長及び部会長代理に御報告の上、10 月 31 日付けで短縮通知の発出を行っております。なお、利益相反の取扱いに関する規程第 4 条に基づいて、岡野委員におかれましては、今回の審査には御参加いただいております。事務局からは以上でございます。

○部会長 ありがとうございます。ただいまの説明につきいて、御意見、御質問等がございましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。山口先生と私に報告いただいた上で、このような判断をさせていただきました。

それでは、ただいまの第一種再生医療等提供計画の再生医療等提供基準への適合性確認につきましては、本部会として了解することとさせていただきます。ありがとうございます。

以上で、本日の議題を全て終了いたしました。ほかにはございませんでしょうか。事務局から何かございますか。

○医政局研究開発政策課森田主査 よろしいでしょうか。

○福井部会長 はい。

○医政局研究開発政策課森田主査

次回の開催につきましては、改めて調整の上、委員の皆様方に日程、場所等について御連絡申し上げます。事務局からは以上になります。

○福井部会長 本当に、今日は長い時間御審議ありがとうございました。これで閉会とします。以上でございます。ありがとうございます。